Aus der 2. Inneren Abteilung des Krankenhauses Westend (Bln.-Charlottenburg)
(Chefarzt Prof. Dr. Werner Schultz)

Untersuchungen über die Größe des Erythrocytendurchmessers und über die Price-Jones-Kurve im normalen Blut, bei sekundärer Anämie, perniciöser Anämie, myeloischer Leukämie und nach Splenektomie

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Irmgard Hinz
aus Berlin-Charlottenburg

Tag der Promotion: 17. 3. 1938

Druck: Karl u. Richard Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44.

M 525

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Prof. Dr. Werner Schultz
Korreferent: Prof. Dr. Siebeck

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543925_0095

Untersuchungen über die Größe der Erythrocytendurchmesser sind bis jetzt in Deutschland noch wenig vorgenommen worden. Auch besteht im ganzen noch keine genaue Kenntnis über die eventuelle Wichtigkeit bei den verschiedenen in Betracht kommenden Krankheiten mangels Spezialuntersuchung. In der folgenden Arbeit wird neben einer Uebersicht über die bisherigen Ergebnisse über eigene Untersuchungen berichtet, die bei einer Reihe von Blutkrankheiten und sonstigen in dieser Hinsicht interessierenden Krankheitszuständen angestellt wurden.

Einer der ersten, welcher eine praktisch brauchbare Methode zur Feststellung des Unterschieds in der Größe der Erythrocyten angegeben hat, ist Price-Jones (1—5). Er benutzte dazu die Messung des Durchmessers derselben. Er zog mit dem Bleistift die mit Hilfe der Camera lucida auf eine Platte projizierten Umrisse von 500 roten Blutkörperchen in jedem einzelnen Falle nach, ermittelte den größten und kleinsten Durchmesser einer jeden Zelle und nahm das Mittel dieser beiden Werte als Zelldurchmesser an. Die einzelnen gefundenen Werte dieser Zelldurchmesser teilte er in Gruppen ein, die fortschreitend um 0,25 μ variierten. Danach zeichnete er die Kurven, die man nach ihm als Price-Jones-Kurven bezeichnet. Er benutzte Präparate, die mit Jennerlösung und Eosin gefärbt waren. Es hat sich herausgestellt, daß jeder Wechsel in der Art der Herstellung der Präparate Aenderungen in der Größe der Erythrocytendurchmesser ergibt. Price-Jones fand in gefärbten Präparaten den Durchmesser kleiner als in ungefärbten. Nach Ponder und Millar hat der Erythrocyt im feuchten Präparat einen ungefähr 1 μ größeren Durchmesser. Die bei den Zählungen von mir im feuchten Präparat gefundenen Durchmesser der Erythrocyten im gesunden Blut waren immer etwa 0,58 μ größer als die in der Literatur angegebenen im gefärbten trockenen Präparat. Es ist daher notwendig, bei vergleichenden Untersuchungen immer an derselben Methode festzuhalten, um richtige vergleichbare Ergebnisse zu erzielen.

Eigene Methode.

Bei meinen Untersuchungen benutzte ich das feuchte ungefärbte Präparat. Mit einer Francke'schen Nadel wurde ein Einstich in Ohrläppchen oder Fingerkuppe gemacht, das hervorquellende Bluttröpfchen wurde mit einem Deckglas abgetupft und auf einen Objektträger gelegt, wobei das Blut sich gleichmäßig ausbreitet. Bei kleinen Bluttropfen lagen die einzelnen roten Blutkörperchen isoliert und ließen sich mit Hilfe eines Zeichenprismas von Zeiß, das auf ein Mikroskop aufgesetzt war, leicht nachzeichnen. Bei jedem Fall wurden 200 Zellen durchgemessen; es wurde der größte und kleinste Durchmesser der einzelnen Zelle mit einer Millimeterskala festgestellt, und die Mitte der Summe der beiden erhaltenen Werte als Zelldurchmesser angenommen. Nachdem unter Benutzung des Objektmikrometers von Zeiß die Vergrößerung bestimmt war, wurden die in Millimeter erhaltenen Zahlen in μ umgerechnet. Ein Millimeter des erhaltenen Wertes entsprach 1,66 μ in allen von mir untersuchten Fällen, da immer dasselbe Mikroskop bei einer Tubenlänge von 146 mm benutzt wurde. Die so erhaltenen Werte wurden in Gruppen zusammengefaßt und danach Kurven aufgestellt. Der mittlere Durchmesser für jeden einzelnen Fall wurde mit Hilfe des arithmetischen Mittels aus den 200 bezeichneten Zellen berechnet. Die Streuung oder Anisocytose wurde durch die Standard deviation festgestellt. Es ist dies das quadratische Mittel aus der Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert. Die Formel lautet:

$$\text{Standard deviation} = \sqrt{\frac{a_1^2 + a_2^2 + a_3^2 + a_4^2 + \ldots\ldots ar^2}{n}}$$

wobei a_1 a_2 a_3 a_4 .... ar die Abstände der Einzelwerte vom Mittelwert und n die Anzahl der Einzelwerte bedeutet. Das Maß für den Grad der Anisocytose ist der Variationskoeffizient. Es ist die Standard deviation, ausgedrückt als ein Prozentsatz des Mittels. Es ist ein Maß, welches unabhängig ist von den Einheiten, in denen die Messungen gemacht worden sind.

Da man ein Anwachsen des Erythrocytendurchmessers während des Tages beobachten konnte, was mit der stei-

genden Acidität des Blutes in Zusammenhang gebracht wurde (Price-Jones, Weichmann und Schürmeyer (6), wurde die Blutentnahme bei den einzelnen Fällen immer zu derselben Tageszeit vorgenommen. Alter und Geschlecht haben nach Price-Jones und Günther (7) keinen Einfluß auf die Größe des Durchmessers, im Gegensatz zu Th. J. Brugsch (8), der beim Mann einen größeren Durchmesser fand als bei der Frau.

Es ist nun nicht zu vermeiden, daß sich auch bei Benutzung derselben Methode zur Herstellung der Präparate Schwankungen in der Größe selbst desselben Blutes ergeben, denn von den $17 . 10^{12}$ roten Blutkörperchen werden ja jeweils nur 200 gemessen. Price-Jones hat bei seinen Untersuchungen mit Hilfe statistischer Berechnungen gefunden, daß Differenzen unter 0,2 μ vernachlässigt werden können. Bei der Prüfung, ob es sich bei den von mir vorgenommenen Untersuchungen um normale oder pathologisch veränderte Durchmesser handelt, habe ich mich dieser Ansicht angeschlossen.

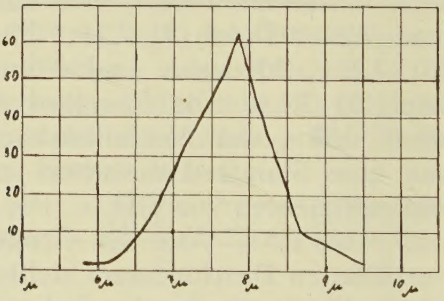
Es ist nun natürlich, daß die einzelnen Untersucher einen voneinander etwas abweichenden Wert des mittleren Durchmessers der Erythrocyten gefunden haben. So fanden im Blut von Gesunden Price-Jones einen mittleren Durchmesser von 7,24 μ, Pohle (9) 7,2 μ, Günther 7,17 m, Mc. Cormic (10) 7,25 μ, Medearis und Minot (11) 7,45 μ, Grosh und Stifel (12) 7,4 μ. Die Standard deviation betrug bei Günther 0,57 μ, der Variationskoeffizient 8 %. Price-Jones fand eine Standerd deviation von 0,45 μ und einen Variationskoeffizienten von 6,44 %. Die Durchmesser variierten von 4,7 μ bis 9,5 μ. Aus den Größenwerten des für jede Zelle erhaltenen Durchmessers stellte Price-Jones eine Kurve auf, und zwar trug er auf der Abszisse die Größe der Durchmesser, auf der Ordinate die Menge der Zellen, die den einzelnen Zellwerten entsprachen, ab. Die auf diese Weise für das normale Blut aufgestellte Kurve entspricht der Gauss'schen Kurve, d. h. einer symmetrischen binomialen Kurve. Die Hauptmenge der Zellen hat einen Durchmesser, der dem mittleren Zelldurchmesser nahekommt; bei wachsendem Abstand vom Mittelpunkt nehmen auf jeder Seite die Zellen gleichmäßig sehr rasch ab.

Eigene Untersuchungen.

Bei Untersuchungen des normalen Blutes wurde von mir ein mittlerer Erythrocytendurchmesser von 7,78 μ gefunden. In zwei Fällen betrug die Standard deviation 0,65 μ, der Variationskoeffizient 8,3 %. Die Durchmesser schwankten von 5,8 μ bis 9,9 μ. Im dritten Fall zeigte sich bei normalem Blutbild und auch sonst nicht nachweisbaren Beschwerden und klinischen Veränderungen ein starkes Anwachsen der Standard deviation auf 0,8 μ und des Variationskoeffizienten auf 10,3 %. Der Grad der Anisocytose ähnelte stark dem, den ich bei sekundärer Anämie gefunden habe.

Fall	Alter	Ery.	Hb.	Kl. D. M.	Gr. D. M.	mitt. D. M.	Stand. deviat.	Variat.-koeff.
1	23	4,96	82 %	5,8 μ	9,5 μ	7,83 μ	0,66 μ	8,3 %
2	24	4,7	78 %	5,8 μ	9,5 μ	7,73 μ	0,64 μ	8,3 %
3	35	4,82	80 %	5,8 μ	9 9 μ	7,79 μ	0,8 μ	10,3 %

Die Kurven entsprechen ungefähr dem Typ der binominalen Kurve und zeigen eine große Aehnlichkeit untereinander. Ich gebe daher nur eine Kurve von Fall 1.



Kurve zu Fall 1 (normal).

Sekundäre Anämie.

Bei Untersuchungen des Blutes von Patienten mit sekundärer Anämie fand Price-Jones eine Größenabnahme des mittleren Durchmessers und ein Anwachsen der Anisocytose. Die Kurve zeigte gegenüber der normalen eine deutliche Verschiebung nach links, und auch sonst Veränderungen ihres regelmäßigen Auf-

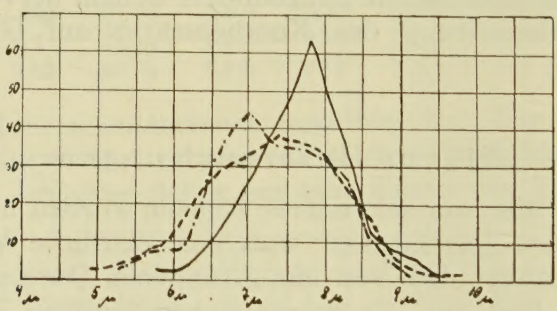
baues. Diese Ergebnisse wurden bestätigt von Mc. Cormic und A. Kaemmerer (13). Im Gegensatz dazu konnte Pohle wohl ein Ansteigen der Anisocytose, aber keine Mikrocytose und damit auch keine Verschiebung der Kurve nach links beobachten. Außerdem konnte ein Anwachsen der Anisocytose proportional dem Abfall des Hb.-Prozentsatzes festgestellt werden (Price-Jones, Pohle). Auch ergab sich ein Steigen der Anisocytose bei gleichzeitiger proportionaler Abnahme der roten Blutkörperchen. Ein Zusammenhang zwischen Hb.- und dem mittleren Durchmesser besteht nicht (Grosh und Stifel). Durch das vorher erörterte Abweichen der Kurve bei sekundärer Anämie vom Typ der binominalen Kurve glaubt Price-Jones ein Verschwinden der Homogenität der roten Blutkörperchen nachweisen zu können. Er nimmt an, daß es bei sekundärer Anämie zwei Arten von Zellen gibt: einmal normalgroße Zellen und dann kleine neugebildete Zellen, hervorgerufen durch Ueberreizung des Knochenmarks auf Grund der Anämie.

Eigene Untersuchungen.

Vier Fälle von sekundärer Anämie wurden untersucht. Der mittlere Durchmesser wies eine deutliche Verkleinerung gegenüber dem von mir gefundenen Durchmesser im normalen Blut auf. Er betrug durchschnittlich 7,4 μ. Die Zellen variierten von 4,5 μ bis 9,9 μ. Die Anisocytose war, und zwar nach der Mikrocytose hin, bedeutend größer als bei normalen Zellen. Die Standard deviation betrug im Höchstfalle 0,87 μ und im Mindestfall 0,76 μ. Der Variationskoeffizient im Höchstfall 11,7 %, im Mindestfall 10,3 %. Da nur wenige Fälle untersucht wurden, konnte nicht mit Sicherheit unterschieden werden, ob ein Zusammenhang zwischen Hb.-Prozentsatz und Anisocytose und zwischen der Anisocytose und der Anzahl der Erythrocyten besteht. Doch ergab sich auch bei den von mir angestellten Untersuchungen das Resultat, daß bei Abnahme des Hb.-Prozentsatzes und der Zahl der roten Blutkörperchen ein entsprechendes Ansteigen der Anisocytose zu beobachten war.

Fall	Krankheit	Ery.	Hb.	Kl. D.M.	Gr. D.M.	Mitt. D.M.	Stand. de viat.	Variat. Koeff.
1	Lymphogranulomatose	4,1	60 %	5,39 µ	9,13 µ	7,37 µ	0,76 µ	10,3 %
2	Magen-Ca	3,10	55 %	4,56 µ	9,5 µ	7,5 µ	0,8 µ	10,7 %
3	Lymphogranulomatose	2,8	30 %	5,39 µ	9,54 µ	7,37 µ	0,81 µ	11,1 %
4	Endocard. lenta	2,77	36 %	4,98 µ	9,96 µ	7,43 µ	0,87 µ	11,7 %

Auffallend war das Auftreten von Zellen, deren Durchmesser kleiner war als der der kleinsten Zelle im normalen Blut überhaupt, während der Durchmesser der größten im Blut der sekundären Anämie angefundenen Zellen dem des normalen Blutbildes entsprach. Daraus ergab sich eine Verschiebung der Kurve nach links. Die Basis war verbreitert, die Höhe verflachte sich, und die Aehnlichkeit der Kurven untereinander ging verloren.



Kurve zu Fall 1: —.—.—.
Kurve zu Fall 4: — — —
Normalkurve: ———

Perniciöse Anämie.

Untersuchungen über die Größe der Durchmesser der Erythrocyten bei der perniciösen Anämie haben ergeben, daß dieser gegenüber der Norm bedeutend vergrößert ist (Price-Jones, Pohle, Malamos und Kaemmerer). Dieser Vergrößerung des Durchmessers entspricht eine relativ etwas geringere Vergrößerung des Volumens der Zellen, da die Erythrocyten mit wachsender Größe flacher werden (Boros (14)). Die Anisocytose ist etwa doppelt so groß (Price-Jones, Pohle). Besonders charakteristisch für die perniciöse Anämie sind die Kurven. Sie haben jede Aehn-

lichkeit mit der binomialen Kurve verloren, sind stark nach rechts verschoben und weisen als besonders kennzeichnend eine deutliche Mehrgipfligkeit auf. Daraus folgert Price-Jones, daß, während es sich bei der sekundären Anämie um das Vorhandensein von zwei Zellarten handelt, im Blut der perniciösen Anämie drei Zellarten zu unterscheiden sind, infolge des Hinzutretens der Mehrzipfligkeit. Und zwar einmal diejenigen Zellen, die auch bei sekundärer Anämie vorkommen, nämlich die normalgroßen Zellen, und die aus den funktionell überreizten Gebieten des Knochenmarks stammenden kleiner als normalen Zellen. Neu hinzutreten bei perniciöser Anämie nun die übernormalgroßen Zellen aus den spezifisch megaloblastisch umgewandelten Teilen des Knochenmarks. Pohle lehnt die Annahme, daß aus der Abweichung von der binominalen Form auf eine Heterogenität der Zellen zu schließen sei, ab. Dagegen sieht er aber, hierin mit Price-Jones übereinstimmend, die Mehrgipflichkeit der Kurve als ein Zeichen für Heterogenität der Zellen an. Doch ist nach seiner Meinung diese Folgerung nur mit Vorsicht zu ziehen; sie birgt Ungenauigkeiten in sich, da die Kurve ja immer nur nach einem verschwindend kleinen Teil der roten Blutkörperchen, die sich im Blute befinden, aufgestellt ist. Außerdem könnte man auch die Mehrgipfligkeit herleiten aus toxischen Schädigungen im Blut.

Wenn man auch bei bloßer Betrachtung eines Blutbildes in vielen Fällen schon eine Vergrößerung der Erythrocyten feststellen kann, so wird dieses mit Sicherheit doch immer nur durch eine genaue Bestimmung des Durchmessers bewiesen. Eine solche Feststellung aber ist wichtig für die Frühdiagnose der perniciösen Anämie im Gegensatz zur sekundären. Nach Boros kann es als Regel gelten, daß eine Anämie, bei der Normo- oder Mikrocytose vorhanden ist, keine perniciöse Anämie sein kann, wenn auch ihr klinisches Bild derselben sonst entspricht. Andererseits berichten Grosh und Stifel von einem Fall, bei dem auf Grund der übrigen Untersuchungsmethoden des Blutes die Diagnose: sekundäre Anämie gestellt wurde. Die dann vorgenommene Messung des mittleren Durchmessers der Erythrocyten ergab aber eine für gewöhnliche sekundäre Anämie nicht passende Vergröße-

rung des mittleren Durchmessers der Erythrocyten, die bei der einfachen Besichtigung des Blutbildes nicht erkannt werden konnte. Die daraufhin angenommene Diagnose: perniciöse Anämie bestätigte sich bei weiterer Beobachtung.

Noch kennzeichnender für die Diagnose der perniciösen Anämie ist das Anwachsen der Anisocytose gegenüber der Norm. Sie nimmt besonders stark zu in Richtung der Makrocytose, während die Mikrocytose sich nur wenig verstärkt.

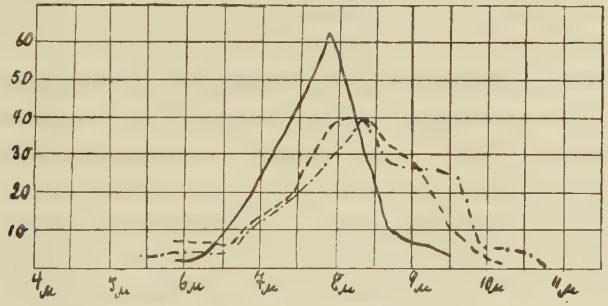
Es ist nun auch von großem Interesse zu beobachten, wie sich bei klinischer Besserung durch Lebertherapie das Blutbild ändert, und ob bei einer klinischen Heilung auch das Blutbild wieder völlig zur Norm zurückkehrt, d. h., der mittlere Durchmesser der Erythrocyten auch wieder normal wird, oder ob es infolge Bestehenbleibens der Veränderungen des Durchmessers möglich ist, auch im Remissionszustand bei normalem Hb.-Gehalt und normaler Anzahl von roten Blutkörperchen die Diagnose auf Biermer'sche Anämie zu stellen. Während Medearis und Minot und Price-Jones bei ihren Fällen feststellen konnten, daß die Durchmesser und die Anisocytose bis auf normale Werte zurückgingen, in einigen Fällen sogar die untere Grenze der Norm erreichten, fand Schulten (15) auch bei jahrelangem Bestehen einer guten Remission fast stets eine Erhöhung des Durchmessers und der Anisocytose. Besonders kennzeichnend waren dabei die Kurven. Sie waren im ganzen einschließlich des Maximums nach rechts verschoben. Oft war die Anisocytose gegenüber dem normalen Blut gering, und es bestand nur eine Rechtsverschiebung.

Eigene Untersuchungen.

Insgesamt wurden drei Fälle von perniciöser Anämie untersucht. Im ersten und zweiten Fall handelte es sich um Patienten, die schon einige Zeit mit Leberpräparaten behandelt worden waren. Zur Zeit der angestellten Messungen der Erythrocytendurchmesser betrug im ersten Fall der Hb-Wert 40 % und die Erythrocytenzahl 1,49 Millionen, im zweiten Fall der Hb-Wert 67 % und 3,7 Millionen. In

beiden Fällen war der Durchmesser bedeutend erhöht, 8,4 μ und 8,11 μ. Auffallend war auch das starke Anwachsen der Anisocytose. Der Variationskoeffizient betrug im ersten Fall 11,7 %, im zweiten Fall 11,2 %. Die Anisocytose war besonders ausgeprägt nach der Seite der Makrocytose hin. Dieses läßt sich deutlich aus der starken Rechtsverschiebung der Kurven erkennen. Die Kurven sind stark abgeflacht und weisen gegenüber der Normalkurve besonders nach rechts eine starke Basisverbreiterung auf. Eine Mehrgipfligkeit ließ sich nicht nachweisen, was aber nicht ausschließt, daß diese Mehrgipfligkeit zu Beginn der Krankheit vorhanden gewesen war, denn eine genauere Untersuchung des folgenden dritten Falles läßt eine Mehrgipfligkeit der Kurve nur bei der ersten Untersuchung, also bei der noch unbehandelten Erkrankung erkennen.

Fall	Krankheit	Ery.	Hb.	Kl. D.M.	Gr. D.M.	Mittl. D.M.	Stand. deviat.	Variat. Koeff.
1	Perniciöse Anämie	1,49	40 %	4,98 μ	10,79 μ	8,47 μ	0,99 μ	11,7 %
2	Perniciöse Anämie	3,70	67 %	5,81 μ	10,37 μ	8,11 μ	0,91 μ	11,2 %



Kurve zu Fall 1: —.—.—.
Kurve zu Fall 2: — — —
Normalkurve: ———

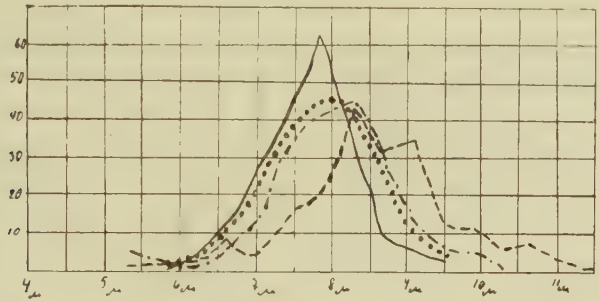
Bei dem dritten Fall wurde dreimal der Erythrocytendurchmesser gemessen.

Es handelt sich um einen 47-jährigen Patienten, der seit einem Jahr über zunehmende Mattigkeit, Arbeitsunlust, Herzklopfen und Atemnot schon bei der geringsten Anstrengung klagte. Als der Patient, nachdem er eine Treppe schnell heraufgelaufen war, ohnmächtig wurde und

auch nachher an dauernden Schwindelanfällen litt, wurde er dem Krankenhaus überwiesen. Hier wurde die Diagnose: perniciöse Anämie gestellt.

Der Hb-Gehalt betrug bei der ersten Bestimmung des mittleren Durchmessers der Erythrocyten, die kurz nach der Aufnahme im Krankenhaus vorgenommen wurde, 37%, die Erythrocytenzahl 1,7 Millionen. Die Messung ergab einen stark vergrößerten mittleren Durchmesser und eine das Normale weit übersteigende Anisocytose. Die Kurve war nach rechts verschoben und zeigte ausgesprochene Mehrgipfligkeit. Nach einer dreiwöchigen Behandlung mit Campolon, bei der sich das rote Blutbild schon weitgehend auf Hb. 64% und 4,0 Millionen Erythrocyten gebessert hatte, ergab eine Messung der roten Blutkörperchen zwar einen Rückgang der Größe des mittleren Durchmessers, derselbe war aber noch immer stark vergrößert. Auch die Anisocytose hatte sich etwas vermindert. Die Kurve hatte die Mehrgipfligkeit verloren. Sie war aber noch immer stark nach rechts verschoben und ihre Basis war gegenüber der Normalkurve noch immer verbreitert. Die dritte Untersuchung wurde kurz vor der Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus gemacht. Der Patient fühlte sich vollkommen gesund; das Blutbild war bei einem Hb-Gehalt von 90% und 4,6 Millionen Erythrocyten normal. Die Feststellung des mittleren Durchmessers ergab, daß derselbe sich gegenüber der zweiten Untersuchung weiter vermindert hatte, aber immer noch oberhalb der normalen Grenze lag. Die Anisocytose war ebenfalls verringert, aber auch noch stärker ausgesprochen als normal. Die Kurve war deutlich abgeflacht. Die Basis war nicht verbreitert, ein Zeichen, daß keine Zellen vorhanden waren, welche die normale Größe nach oben oder unten überstiegen. Wohl aber zeigte eine noch immer vorhandene Rechtsverschiebung genau so wie bei der zweiten Untersuchung des vorliegenden Falles, daß innerhalb dieser Grenzen eine gesteigerte Anzahl von Makrocyten vorhanden war. Die Kurve zeigt also im letzten Fall besonders deutlich, daß die bei perniciöser Anämie eintretende Vergrößerung des mittleren Erythrocytendurchmessers und der Anisocytose sich viel weniger durch die Behandlung beeinflussen läßt, als Hb-Gehalt und Erythrocytenzahl.

Untersuchg.	Alter	Krankheit	Hb.	Ery.	Kl. D.M.	Gr. D.M.	Mittl. D.M.	Stand. deviat.	Variat. koeff.
1	47	Pernic. A.	37 %	1,7	5,39 μ	11,62 μ	8,52 μ	1,02 μ	12,0 %
2	47	Pernic. A.	67 %	4,0	5,39 μ	10,37 μ	8,06 μ	0,86 μ	10,7 %
3	47	Pernic. A.	90 %	4,6	5,81 μ	9,54 μ	7,94 μ	0,72 μ	9,0 %



Kurve zu Untersuchung 1: — — —
Kurve zu Untersuchung 2: —.—.—.
Kurve zu Untersuchung 3: . . . . .
Normalkurve: ——

Myeloische Leukämie.

Die bisher nur sehr spärlich in der Literatur veröffentlichten Angaben über die Größe des mittleren Durchmessers der Erythrocyten bei der Myeloischen Leukämie sind voneinander abweichend. So fand Nagai (16) im ganzen normale Werte und nur bei hochgradigen und fortgeschrittenen Fällen eine Vergrößerung. Th. Dietrich (17) berichtet von einer vergrößerten Streuung bei normalem Durchmesser. Medearis und Minot fanden unternormale oder dicht an der unteren Grenze des Normalen liegende Durchmesserwerte. Nur in zwei Fällen konnten sie kurz vor dem Tode Makrocytose feststellen.

Eigene Untersuchungen.

Die eigenen Untersuchungen erstreckten sich auf vier Fälle von myeloischer Leukämie. Bei Fall 1 handelte es sich um eine schon jahrelang erkrankte Frau, bei welcher die Blutentnahme zur Bestimmung des mittleren Durchmessers der Erythrocyten erst erfolgte, als infolge der inzwischen vorgenommenen Röntgenbehandlung die Zahl der Leukozyten von 37000 auf 14000 gesunken war. Der mitt-

lere Durchmesser der Erythrocyten war verkleinert. Er betrug 7,2 μ. Der Variationskoeffizient war fast normal, nämlich 8,7 %. Die Kurve war infolge der Mikrocytose nach links verschoben, zeigte aber keine Basisverbreiterung und auch nur geringe Abflachung gegenüber der Normalkurve.

Fall 2 war eine Patientin, die auch schon mehrmals wegen ihrer Erkrankung mit Rö.-Bestrahlungen behandelt worden war. Bei der Entnahme des Blutes hatte die Patientin einen Hb.-Gehalt von 38 %. Die Leukocytenzahl betrug 162 000. Eine Woche danach kam die Patientin ad exitum. Der mittlere Durchmesser war verkleinert. Er betrug 7,3 μ. Die Anisocytose war sehr groß. Der Variationskoeffizient betrug 11,7 %. Die Kurve war nach links verschoben, abgeflacht und in der Basis verbreitert.

Im Gegensatz zu diesen beiden Fällen, die eine Mikrocytose aufwiesen, zeigten die beiden anderen untersuchten Fälle eine Makrocytose.

Fall 3, ein bisher unbehandelter Patient mit myeloischer Leukämie hatte 60 % Hb. und 17 000 Leukocyten. Der mittlere Durchmesser lag bei ihm an der oberen Grenze der Norm. Er betrug 7,93 μ, die Anisocytose war etwas stärker als normal, nämlich 9 %. Die Kurve war nach rechts verschoben.

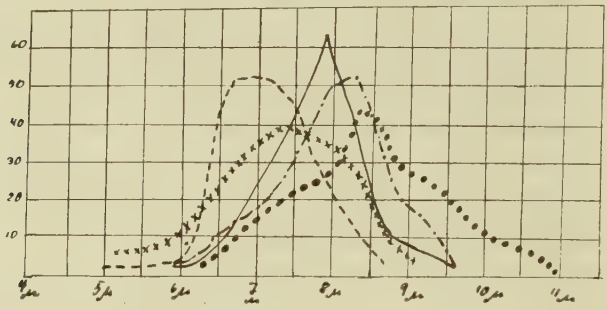
Im vierten Fall handelt es sich um eine sehr schnell zum Exitus führende subakute myeloische Stammzellenleukämie. Der 19-jährige Patient, der bis aus eine Kopfgrippe eigentlich immer gesund gewesen war, erkrankte 6 Wochen vor der Aufnahme im Krankenhaus an Kopfschmerzen und Schwindelanfällen. Nach einer vorübergehenden Besserung setzten erneut dieselben Beschwerden ein. Dazu traten nun noch Schmerzen an der Beugeseite der Oberschenkel, die bis in die Unterschenkel ausstrahlten, und Halsschmerzen beim Schlucken. Der Patient wurde jetzt dem Krankenhaus überwiesen, und hier wurde die Diagnose: subakute myeloische Stammzellenleukämie gestellt. Die Temperatur zeigte dauernd stärkere Schwankungen, so an einem Tag zwischen 36,2—38,7°. Das weiße Blutbild besserte sich etwas, dagegen setzte eine schnelle Verschlechterung des roten Blutbildes auf 1,6 Millionen

Erythrocyten und 45 % Hb. ein. Jetzt wurde von mir der mittlere Durchmesser der roten Blutkörperchen im Blute des Patienten bestimmt. Im weiteren Verlauf der Krankheit stieg die Temperatur kontinuierlich bis auf 39,2° an, zeigte aber sonst das Bild des remittierenden Fiebers. Hinzu trat eine zunehmende Nackensteifigkeit und ein immer stärkerer Kopfschmerz. Trotz mehrfacher Bluttransfusion kam es bei immer hochgradiger Anämie zum Exitus letalis.

Der mittlere Durchmesser wies eine deutliche Vergrößerung auf 8,44 μ. Die Anisocytose war stark erhöht, die abgeflachte Kurve stark nach rechts verschoben mit beträchtlicher Basisverbreiterung.

Die bei der Bestimmung des mittleren Erythrocytendurchmessers bei myeloischer Leukämie erzielten Resultate lassen keine Schlußfolgerung zu, wann man eine Vergrößerung oder Verkleinerung des Durchmessers erwarten kann. In den beiden kurz vor dem Exitus stehenden Fällen haben wir einmal eine starke Vergrößerung, einmal eine Verkleinerung des mittleren Durchmessers der roten Blutkörperchen. Dieselbe Verschiedenheit zeigt sich bei den beiden zur Besserung neigenden Fällen. Gemeinsam haben die beiden schwereren Erkrankungen ein starkes Anwachsen der Anisocytose, doch kann dieses bedingt sein durch die bei beiden Fällen vorliegende starke sekundäre Anämie und braucht kein Kennzeichen zu sein für den schweren Grad der myeloischen Leukämie an sich. Auffallend ist bei dem Fall der subakuten Stammzellenleukämie das gewaltige Ansteigen des mittleren Erythrocytendurchmessers auf Werte, wie sie von mir bei perniciöser Anämie gefunden worden waren. Während bei Fall 3 trotz Vergrößerung des mittleren Durchmessers der Erythrocyten und einer Rechtsverschiebung der Kurve die Durchmesserwerte der größten Erythrocyten nicht höher waren als die im normalen Blut gefundenen, nämlich 9,54 μ, wurden von mir bei Fall 4 Erythrocyten gefunden, deren Durchmesser weit größer war, bis zu 11,2 μ. Besonders deutlich prägt sich dieser Befund in der starken Basisverbreiterung der Kurve nach rechts aus. Hierdurch bekommt die Kurve Aehnlichkeit mit denen, die von mir für die perniciöse Anämie gefunden wurden.

Fall	Hb.	Leuco.	Ery.	Kl. D.M.	Gr. D. M.	Mittl. D. M.	Stand. deviat.	Variat.-koeff.
1	58 %	14000	3,22	4,98 µ	8 71 µ	7,2 µ	0,63 µ	8,7 %
2	38 %	162000	1,94	4.98 µ	9,13 µ	7.34 µ	0,86 µ	11,6 %
3	60 %	18000	4,20	5,8 µ	9 54 µ	7,93 µ	0,72 µ	9,0 %
4	45 %	17200	1,60	6,2 µ	11,2 µ	8.44 µ	0.99 µ	11,1 %



Kurve zu Fall 1: — — —
Kurve zu Fall 2: x x x x
Kurve zu Fall 3: —.—.—.
Kurve zu Fall 4: . . . . .
Normalkurve: ——

Splenektomie.

Es war Gelegenheit, drei Fälle von Milzexstarpation zu untersuchen. In zwei Fällen handelte es sich um eine therapeutische Maßnahme infolge einer anderweitigen Erkrankung, im dritten Fall infolge eines Traumas. Da in der Literatur schon Angaben über die Größe der Erythrocytendurchmesser bei diesen Erkrankungen bestanden, und man bei Fall 3 das Blutbild vorher als normal annehmen konnte, ließen sich aus den Ergebnissen Schlüsse ziehen, ob die Herausnahme der Milz irgendeinen Einfluß auf die Größe des mittleren Durchmessers der Erythrocyten hat.

Bei Fall 1 bestand ein hepatolienales Syndrom. Die Patientin F. Neumann (35 Jahre) bekam vor einigen Jahren eine Braunfärbung der Haut, die von Zeit zu Zeit intensiver wurde. 1930 machte sie einen Lungenspitzenkatarrh durch und hatte danach Beschwerden im rechten Auge. Diese besserten sich allmählich wieder. Etwa 6 Monate vor der Aufnahme im Krankenhaus stellten sich wieder Nebel vor den Augen ein. Eine zunehmende Braunfärbung der Haut und Schwindelgefühl führen die Pa-

tientin im Mai 1935 in das Krankenhaus. Hier zeigt sich eine Leberschwellung und eine starke Milzvergrößerung. Während der Behandlung geht die Milzschwellung zurück, die Beschwerden bleiben aber. Eine starke Reticulocytenvermehrung läßt auf kräftige Regeneration im roten Knochenmark schließen. Die Resistenz der roten Blutkörperchen ist nicht verändert. Die Blutsenkung ist beschleunigt. Es läßt sich regelmäßig Hämatoporphyrin leicht vermehrt im Harn nachweisen. Da man sich von einer Milzexstirpation Besserung verspricht, wird die Operation durchgeführt. Nach der Operation tritt längere Zeit Hautjucken auf, die Hautfarbe bleibt gelblich, das Hämatoporphyrin verschwindet allmählich aus dem Urin.

Pathologischer Befund der Milz: Die Milz zeigt eine ausgesprochene Fibrinierung des gesamten Stromas und der Sinuswände mit starker Einengung der Sinusräume. Daneben hochgradige Rarifizierung der Malpighischen Körperchen. An der bei der Operation gleichzeitig vorgenommenen Probeexzision aus der Leber ist von Lebercirrhose nichts festzustellen, nur eine zellige Infiltration der periportalen Septen.

Bei diesen chronisch-diffusen Lebererkrankungen besteht eine Vergrößerungstendenz der mittleren Durchmesser (Gamna (18), Schulten und Malamos (19)). Die Price-Jones'sche Kurve ist nach rechts verschoben, die Anisocytose stärker als normal. Die Ursachen dieser Vergrößerung sind nach Gamna

1. eine Aenderung der Erythrogenese,
2. eine Aenderung der physikalischen Bedingungen für die Erythrocyten im Blut.

Für ersteres spricht nach Schulten und Malamos der erhöhte F. I. und das lange Bestehen; für letzteres das oft sehr rasche Auftreten.

Bei der Patientin wurde 45 Tage nach der Operation die erste Messung des mittleren Durchmessers vorgenommen. Er betrug 8,72 μ, zeigte also eine bedeutende Vergrößerung. Auch die Anisocytose war stark erhöht. Die Kurve war deutlich nach rechts verschoben und zeigte bei Basisverbreiterung eine Verflachung gegenüber der Normalkurve. Die nach weiteren 14 Tagen unternommene

Messung zeigte keine besonderen Veränderungen dieses Befundes.

Bei Fall 2 handelte es sich um eine Bantische Erkrankung. Der Patient Rauche (32 Jahr) erkrankte vor 5 Jahren an einer Grippe. Kurze Zeit danach erlitt er plötzlich ein heftiges Blutbrechen, dem weder Husten noch Magen- oder Darmbeschwerden vorausgingen. Das Erbrochene bestand aus großen schwärzlichen Blutklumpen. Es war weder Mageninhalt noch Schaum dabei. Der Stuhl war klebrig und tiefschwarz. Dieses Bluterbrechen wiederholte sich nach Angaben des Patienten alle 4 bis 5 bis 6 Monate. Durch den dauernden Blutverlust sank das Hb. auf 22 % herab. Schließlich wurde der Patient zur Bluttransfusion im September 1935 dem Krankenhaus überwiesen. Bei der Aufnahme trat wieder plötzliches Bluterbrechen mit Speiseresten vermengt ein. Das Blut war dunkelbraun-rot und nicht geronnen. Die Untersuchung ergab einen gerade palpablen, scharfen, glatten Leberrand und eine stark vergrößerte Milz. Sie überragte etwa um 3 Querfinger den Rippenbogen. Eine Röntgenaufnahme der Lunge zeigte außer einem besonders rechts verbreiterten Hilus keinerlei Veränderungen. Eine zweite Aufnahme von Oesophagus und Magen ergab keinen Anhaltspunkt für Oesophagusvarizen oder eine organische Magenerkrankung. Der Blutbefund zeigte eine starke Anisocytose und Poikilocytose. Die Erythrocytenzahl betrug 2,6 Millionen, das Hb. 36 %, Thrombocyten 37 $^{0}/_{00}$ und Reticulocyten 25 $^{0}/_{00}$. Die Erythrocytenresistenz zeigte normale Werte. Es wurde die Diagnose Bantischer Erkrankung gestellt, und der Patient zur Splenektomie der chirurgischen Abteilung überwiesen.

Pathologischer Befund der Milz: Fibroadenie.

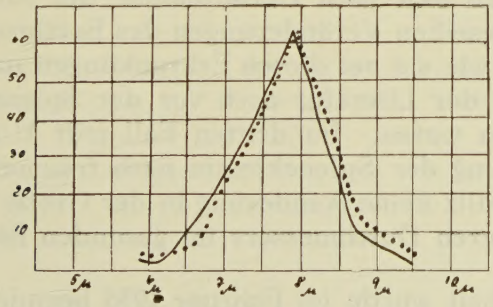
Nach Nagai besteht bei Banti ein verkleinerter mittlerer Durchmesser der Erythrocyten. Eine geringe Verkleinerung ließ sich bei meinem Patienten 5 Wochen nach der Operation ebenfalls feststellen. Der mittlere Durchmesser betrug 7,5 μ. Bemerkenswert war die starke Basisverbreiterung der Kurve und die große Anisocytose. Der Variationskoeffizient betrug 16 %.

Im dritten Fall handelt es sich um einen traumatischen Abriß der Milz bei einer blutgesunden Frau, der zur Splenektomie führte. Eineinhalb Jahre nach der Operation

wurde der mittlere Durchmesser der Erythrocyten im Blut der Patientin festgestellt. Er hatte die normale Größe von 7,88 μ. Auch die Anisocytose war normal. Die Kurve war von ausgesprochen binomialen Typ und unterschied sich nicht wesentlich von den auch sonst für normales Blut aufgestellten Kurven.

Auf Grund der Untersuchung dieser drei sehr verschiedenartigen Fälle ergibt sich, daß die Splenektomie keinen Einfluß auf die Größe der Erythrocytendurchmesser ausübt. Weder ergab sich bei der vor der Milzexstirpation vollkommen gesunden Frau eine Aenderung in der normalen Größe des mittleren Erythrocytendurchmessers, noch zeigte sich bei den beiden anderen Fällen, wo als Folge der Grundkrankheit Mikro- bzw. Makrocytose anzunehmen war, eine Beeinflussung des mittleren Durchmessers oder ein Zurückgehen auf normale Durchmesserwerte durch Herausnahme der Milz. Im Gegensatz zu Holler und Kudelka (20), die bei zwei Fällen mit symptomatischem hämolytischem Ikterus nach Splenektomie ein Zurückgehen des Erythrocytendurchmessers auf die Norm beobachten konnten, und die die Konstitutionsänderung der Erythrocyten im Sinne einer Mikrocytose auf die pathologischen Verhältnisse in der Milz zurückführten.

Fall	Krankheit	Hb.	Kl. D.M.	Gr. D.M.	Mittl. D.M.	Stand. deviat.	Variat Koeff.
1	Splenektomie (Hepatolienales Syndrom)	75 %	5,8 μ	10,79 μ	8,42 μ	0,88 μ	10,5 %
		75 %	5,8 μ	11,2 μ	8,72 μ	0,88 μ	10,1 %
2	Splenektomie (Banti)	38 %	4,56 μ	9,96 μ	7,5 μ	1,2 μ	16,0 %
3	Splenektomie (Trauma)	85 %	5,8 μ	9,54 μ	7,88 μ	0,67 μ	8,5 %



Kurve zu Fall 3: . . . . .
Normalkurve: ———

Zusammenfassung.

1. Der mittlere Durchmesser schwankt im normalen Blut bei nativen Erythrocyten zwischen 7,73 μ und 7,83 μ. Der normale Variationskoeffizient beträgt durchschnittlich 8,3 %.
2. Bei sekundärer Anämie ist der mittlere Durchmesser verkleinert, die Anisocytose erhöht. Die Price-Jones-Kurve ist nach links verschoben.
3. Bei perniciöser Anämie ist der mittlere Durchmesser vergrößert, die Anisocytose stark erhöht. Die Price-Jones-Kurve ist nach rechts verschoben. In einem noch unbehandelten Fall läßt sich an der Kurve eindeutig eine Mehrgipfligkeit feststellen.
4. Bei Messungen des mittleren Durchmessers bei myeloischer Leukämie zeigt sich bei verschiedenen Fällen sowohl Mikro- wie Makrocytose. Die Größe der Durchmesser der roten Blutkörperchen ist daher weder verwertbar für die Diagnose noch für die Beurteilung der Schwere dieser Erkrankung. Bei einem Fall von subakuter myeloischer Stammzellenleukämie zeigen mittlerer Durchmesser der Erythrocyten, Anisocytose und Price-Jones-Kurve starke Aehnlichkeit mit denen bei perniciöser Anämie.
5. Bei den drei von mir untersuchten Fällen von Splenektomie zeigen sich nach Herausnahme der Milz bei zwei Fällen dieselben Veränderungen des Erythrocytendurchmessers, wie sie bei diesen Erkrankungen nach den Angaben in der Literatur auch vor der Splenektomie anzunehmen waren. Im dritten Fall tritt $1^1/_2$ Jahr nach Ausführung der Splenektomie nach traumatischem Abriß der Milz keine Aenderung in der Größe des normalen mittleren Durchmessers im gesunden Blut auf.

Die Arbeit wurde im Februar 1936 beendet.

Literatur-Verzeichnis.

1. Price-Jones: Brit. med. Journ. 1910.
2. — Journ. of Path. and Bact. 1920.
3. — Journ. of Path. and Bact. 1921.
4. — Journ. of Path. and Bact. 1922.
5. — Guy's hospital reports. 1924.
6. Weichmann und Schürmeyer: Deutsches Archiv klinische Medizin. 1925.
7. Günther: Dtsch. Arch. klin. Med. 1928,
8. Th. J. Brugsch: Folia haemat. 1934.
9. K. Pohle: Zeitschrift für klinische Medizin. 1927.
10. Mc. Cormic: J. americ. med. Association. 1927.
11. Medearis und Minot: J. Clin. Investig. 1927.
12. Grosh und Stifel: Arch. int. Med. 1925.
13. A. Kaemmerer: Zeitschrift klin. Medizin. 1932.
14. Boros: Wiener Archiv inn. Medizin. 1927.
15. Schulten: Dtsch. Arch. klin. Medizin. 1932.
16. Nagai: Mitteilungen der med. Gesellschaft zu Tokio. 1934.
17. Dietrich: Fol. haemat. 1933.
18. Gamna: Klin. Wochenschrift. 1933.
19. Schulten und Malamos: Klin. Wochenschrift. 1932.
20. Holler und Kudelka: Fol. haemat. 1928.

Lebenslauf.

Am 2. Februar 1912 wurde ich als Tochter des Arztes Gottfried Hinz und seiner Ehefrau Margarete, geborene Neuber, in Berlin-Charlottenburg geboren.

Ich besuchte das Königin-Luise-Oberlyzeum in Charlottenburg und erhielt dort das Reifezeugnis. Meine Studienzeit verbrachte ich mit Ausnahme des Sommersemesters 1932, wo ich in Rostock, und des Wintersemesters 1934/35, wo ich in München studierte, in Berlin. Im Sommer 1933 bestand ich das Physikum und am 25. Januar 1937 das Staatsexamen in Berlin.

Irmgard Hinz.